

Title	新規心不全薬の効果比較：薬物反応性および機序解明に向けた統合オミックス解析の実施
Sub Title	Comparative efficacy assessment of novel agents for heart failure : integrating omics analysis for drug responsiveness and mechanism elucidation
Author	白石, 泰之(Shiraishi, Yasuyuki)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2024
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2023.)
JaLC DOI	
Abstract	心不全患者の予後はこの 10 年来改善の傾向がみられていないが、近年はAngiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitor(ARNI)とSGLT2阻害薬が認可され、今後の同薬剤の実臨床での効果が期待されている。しかし、この二剤の選択基準を満たす患者は全体の 6 割程度と推計され、さらに年齢・血圧・腎機能といった問題から二剤双方を内服できないケースも少なからず存在するため、薬剤の優先順位を検証することは急務である。 そこで我々は、医師主導無作為化比較試験(LAQUA-HF試験[UMIN000045229])を計画・実施している。この試験は有症状かつ高BNP値、左室駆出率50%未満に低下した心不全患者を対象に、ARNIとSGLT2阻害薬(Dapagliflozin)使用群に無作為に割付し、6 か月間経過観察し、臨床転帰ならびにQoL指標(患者報告アウトカム[PRO])の比較を行う。さらに試験薬投与前と6 か月後の2ポイントで検体を採取する。追跡期間の終了後、Genomics・Transcriptomics・Proteomics・Metabolomics等の統合オミックス情報と機械・深層学習を用いたネットワーク解析等を組み合わせ、治療反応性や予後予測、心不全の新たな病態pathwayや治療標的の探索を行う計画である。 LAQUA-HF試験の状況として、2023年7月に試験プロトコル通りに240名の患者登録を完了し、2024年1月に介入後のフォローアップが終了した。同試験に参加され、検体採取に同意いただけた171名の患者から採血を実施した。現在統合オミックス解析を実施中である。また、同試験のデザイン論文を執筆し、2024年2月にBMJ Open誌への掲載に至っている。 The prognosis of patients with heart failure (HF) has not shown improvement over the past decade. However, in recent years, Angiotensin Receptor-Nepriylsin Inhibitors (ARNIs) and SGLT2 inhibitors have been approved, and the clinical efficacy of these drugs is anticipated. Yet, it is estimated that only a fraction of patients meet the criteria for selecting either of these two drugs, and there are cases where patients cannot take both drugs due to issues such as age, blood pressure, and renal function. Therefore, it is urgent to verify the priority of these medications. To address this issue, we planned a physician-initiated pragmatic randomized controlled trial (LAQUA-HF trial [UMIN000045229]). The LAQUA-HF targeted patients with symptomatic HF, elevated BNP levels, and a left ventricular ejection fraction of less than 50%, randomly assigning them to ARNI and SGLT2 inhibitor (Dapagliflozin) groups and observing them for 6 months to compare clinical outcomes and health-related quality of life (Patient-Reported Outcome [PRO]). Blood samples are collected at baseline and 6 months after drug initiation. In addition, we planned to combine integrated omics data including genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, and network analysis using machine and deep learning techniques to assess treatment responsiveness, predict prognosis, and explore novel pathophysiological pathways and therapeutic targets for HF. We completed enrollment of 240 patients according to the study protocol in July 2023, and their follow-up was also completed by January 2024. Blood samples were collected from 171 consenting patients for integrated omics analysis, which is currently underway. We have written the LAQUA-HF protocol paper which was accepted for publication in BMJ Open in February 2024.
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2023000010-20230274

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

2023年度 学事振興資金（個人研究）研究成果実績報告書

研究代表者	所属	医学部臨床教室	職名	助教（有期・医学部）	補助額	300千円（A）
	氏名	白石 泰之	氏名（英語）	Yasuyuki Shiraishi		
研究課題（日本語）						
新規心不全薬の効果比較：薬物反応性および機序解明に向けた統合オミックス解析の実施						
研究課題（英訳）						
Comparative Efficacy Assessment of Novel Agents for Heart Failure: Integrating Omics Analysis for Drug Responsiveness and Mechanism Elucidation						
1. 研究成果実績の概要						
心不全患者の予後はこの10年来改善の傾向がみられていないが、近年はAngiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor(ARNI)とSGLT2阻害薬が認可され、今後の同薬剤の実臨床での効果が期待されている。しかし、この二剤の選択基準を満たす患者は全体の6割程度と推計され、さらに年齢・血圧・腎機能といった問題から二剤双方を内服できないケースも少なからず存在するため、薬剤の優先順位を検証することは急務である。 そこで我々は、医師主導無作為化比較試験(LAQUA-HF試験[UMIN000045229])を計画・実施している。この試験は有症状かつ高BNP値、左室駆出率50%未満に低下した心不全患者を対象に、ARNIとSGLT2阻害薬(Dapagliflozin)使用群に無作為に割付し、6か月間経過観察し、臨床転帰ならびにQoL指標(患者報告アウトカム[PRO])の比較を行う。さらに試験薬投与前と6か月後の2ポイントで検体を採取する。追跡期間の終了後、Genomics・Transcriptomics・Proteomics・Metabolomics等の統合オミックス情報と機械・深層学習を用いたネットワーク解析等を組み合わせ、治療反応性や予後予測、心不全の新たな病態pathwayや治療標的の探索を行う計画である。 LAQUA-HF試験の状況として、2023年7月に試験プロトコル通りに240名の患者登録を完了し、2024年1月に介入後のフォローアップが終了した。同試験に参加され、検体採取に同意いただけた171名の患者から採血を実施した。現在統合オミックス解析を実施中である。また、同試験のデザイン論文を執筆し、2024年2月にBMJ Open誌への掲載に至っている。						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
The prognosis of patients with heart failure (HF) has not shown improvement over the past decade. However, in recent years, Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitors (ARNIs) and SGLT2 inhibitors have been approved, and the clinical efficacy of these drugs is anticipated. Yet, it is estimated that only a fraction of patients meet the criteria for selecting either of these two drugs, and there are cases where patients cannot take both drugs due to issues such as age, blood pressure, and renal function. Therefore, it is urgent to verify the priority of these medications. To address this issue, we planned a physician-initiated pragmatic randomized controlled trial (LAQUA-HF trial [UMIN000045229]). The LAQUA-HF targeted patients with symptomatic HF, elevated BNP levels, and a left ventricular ejection fraction of less than 50%, randomly assigning them to ARNI and SGLT2 inhibitor (Dapagliflozin) groups and observing them for 6 months to compare clinical outcomes and health-related quality of life (Patient-Reported Outcome [PRO]). Blood samples are collected at baseline and 6 months after drug initiation. In addition, we planned to combine integrated omics data including genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, and network analysis using machine and deep learning techniques to assess treatment responsiveness, predict prognosis, and explore novel pathophysiological pathways and therapeutic targets for HF. We completed enrollment of 240 patients according to the study protocol in July 2023, and their follow-up was also completed by January 2024. Blood samples were collected from 171 consenting patients for integrated omics analysis, which is currently underway. We have written the LAQUA-HF protocol paper which was accepted for publication in BMJ Open in February 2024.						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)		発表課題名 (著書名・演題)		発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)	
Yasuyuki Shiraishi, Nobuhiro Ikemura, Mitsuyoshi Urashima, et al.		Rationale and protocol of the LAQUA-HF trial: a factorial randomised controlled trial evaluating the effects of neurohormonal and diuretic agents on health-status reported outcomes in heart failure patients		BMJ Open	2024年2月14日	